

HLA-Merkmale bestimmen genetische Krankheitsrisiken

Individuelle HLA-Merkmale eines Menschen werden zur Sicherstellung der Verträglichkeit vor Organ- und Stammzelltransplantationen bestimmt. Es gibt aber auch eine Reihe von Erkrankungen, die eine starke Assoziation mit bestimmten HLA-Merkmalen aufweisen. Morbus Bechterew, Zöliakie, Diabetes mellitus Typ I und Narkolepsie sind bekannte, typische Beispiele, bei denen die HLA-Typisierung oftmals sehr wichtige (differential-)diagnostische Informationen liefert. Aber auch eine Reihe anderer Erkrankungen ist mit bestimmten HLA-Merkmalen assoziiert.

Was sind HLA-Moleküle

HLA-Moleküle (Humane Leukozyten Antigene) spielen eine zentrale Rolle in der immunologischen Erkennung von Selbst und Fremd. Sie binden Peptidfragmente und präsentieren die sensibilisierten T-Lymphozyten auf ihrer Zelloberfläche, um eine spezifische zelluläre Immunreaktion zu aktivieren. Die individuellen HLA-Merkmale des Menschen werden durch Gene im Bereich der MHC-Region (Major Histocompatibility Complex) auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 kodiert. Sie werden in zwei Klassen unterteilt: Die HLA-Klasse I bildet die Loci A, B, C, die Klasse II die HLA-Loci DP, DQ und DR. Der doppelte Chromosomensatz bedingt, dass jeder Mensch für jedes HLA-Merkmal jeweils zwei Allele besitzt, also z. B. HLA-B7 und HLA-B15.

Die Gewebetypisierung vor Organ- oder Stammzelltransplantation ist eine klinisch wichtige Anwendung der HLA-Typisierung, um das Risiko einer Abstoßungsreaktion zu minimieren. Zahlreiche Studien belegen jedoch auch, dass viele Krankheiten, insbesondere aus dem autoimmun und rheumatischen Formenkreis, eine deutliche Assoziation mit jeweils spezifischen HLA-Merkmalen aufweisen. Träger dieser Merkmale weisen gegenüber den übrigen Menschen ein höheres Risiko auf, die jeweilige Erkrankung zu erleiden. In Verbindung mit klinischen und anderen Laborparametern kann die HLA-Typisierung dadurch wichtige differentialdiagnostische Informationen liefern.

Krankheitsassoziationen

Das bekannteste Beispiel ist die Assoziation von HLA-B*27 mit dem Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans). Ca. 90% der Patienten, die unter dieser Krankheit leiden, tragen das Allel HLA-B*27. Dagegen kommt dieses Merkmal nur bei ca. 9% der gesunden Individuen vor. Hieraus ergibt sich ein stark erhöhtes, ca. 87-faches relatives Bechterew-Risiko eines HLA-B*27-Trägers im Vergleich mit anderen Menschen. Nicht jeder Merkmalsträger wird erkranken. Bei klinischem Verdacht auf eine solche Erkrankung bietet aber der Nachweis des assoziierten HLA-Merkmals einen wichtigen Beitrag für die Differentialdiagnose. Ebenso mit HLA-B*27 assoziiert sind der Morbus Reiter und das Auftreten von Postinfektionsarthritiden.

Auch die Hypersensitivität gegenüber bestimmten Medikamenten ist mit dem Vorhandensein bestimmter HLA-Merkmale der Klasse I verknüpft. Beispielsweise die Überempfindlichkeit gegen Abacavir (HLA-B*57:01) oder Allopurinol (HLA-B*58:01).

Weiter, bedeutsame Beispiele für die Assoziation von HLA-Klasse II-Merkmalen mit bestimmten Erkrankungen sind der Diabetes mellitus Typ I, die Glutenunverträglichkeit bzw. Zöliakie sowie die Narkolepsie. Aber auch die Rheumatoide Arthritis sowie die komplizierten, rheumatischen Verlaufsformen bei chronischen Borrelieninfektionen haben eine starke Assoziation mit HLA-Klasse II-Merkmalen.

Methodik

Wegen der wesentlich besseren Genauigkeit führen wir ausschließlich molekularbiologische Verfahren durch. Aus einer EDTA-Blutprobe wird menschliche DNA isoliert und Abschnitte der gesuchten Genregion mittels PCR amplifiziert. Die Typisierung erfolgt über SSP (sequenz-spezifische Primer) oder durch DNA-Sequenzierung. Hierdurch wird sogar die hochauflösende, vierstellige Angabe eines HLA-Merkmals möglich, falls erforderlich (z. B. Zöliakie).

Indikation

Typisierung im Rahmen von HLA-assoziierten Erkrankungen.

Anforderung

HLA-Typisierung bei Verdacht auf „Verdachtsdiagnose“.

Wichtig: Einwilligungserklärung nach Gendiagnostik-Gesetz nicht vergessen!

Untersuchungsmaterial

2 ml EDTA-Blut (separat nur für diese Analyse)

Literatur

L. Thomas (Hrsg.), Labor & Diagnose (2024)

Tab. 1: Beispiele ausgewählter HLA-Merkmale und Krankheitsassoziationen

Erkrankung	Merkmale
Hypersensitivität auf Abacavir (HIV)	B*57:01
Hypersensitivität auf Allopurinol (Gicht)	B*58:01
Borrelien-Arthritis	DR2/DR4
Glutenunverträglichkeit (Zöliakie)	DQ2/DQ8
Postinfektionsarthritis (Shigellen, Yersinien, Salmonellen, Gonokokken)	B*27
Rheumatoide Arthritis	DR4 DRB1*04 Subtypen
Birdshot-Chorionretinopathie	A*29
Diabetes mellitus Typ 1	DR3 DR4 DQ2 DQ8
Lupus erythematoses (systemisch)	DR3 B*08
M. Bechterew	B*27
M. Behcet	B*51
M. Reiter	B*27
Myasthenia gravis	B*08 DR3
Narkolepsie	DRB1*15:01 DQB1*06:02
Psoriasis vulgaris	Cw6
Sarkoidose	B*08 B*13

Stand: 12/2024

